

# Diagnosi ecografica della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

Elena Morotti, Isabella Zanetti, Cesare Battaglia  
GINECOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE UMANA,  
ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

## INTRODUZIONE

**L**a sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è uno dei disordini più comuni e largamente studiati nell'endocrinologia ginecologica. L'eterogeneità dei suoi aspetti clinici ed endocrinologici rende ragione della difficoltà nell'ottenere un accordo generale per una corretta diagnosi.

La PCOS, nella sua forma classica, è caratterizzata da infertilità, oligo-amenorrea, irsutismo, acne o seborrea ed obesità (1). I dati epidemiologici riguardanti la prevalenza della PCOS sono variabili. Nel 1951 Vara (2), in una serie di 12.160 laparotomie ginecologiche non selezionate, ha individuato ovaie policistiche (PCO) nell'1.4% dei pazienti. Sommers e Wadaman (3), pochi anni dopo, hanno diagnosticato in 740 autopsie la tipica espressione ovarica della PCOS nel 3.5% dei casi. Knochenhauer (4) ha riportato, in uno studio basato su 277 donne bianche e afroamericane, una prevalenza generale di PCOS del 4.0-4.7% nelle donne bianche e del 3.4% nelle donne afroamericane. Inoltre, Adams e collaboratori (5), usando l'ecografia transaddominale, hanno rilevato la presenza di ovaie policistiche nel 26% delle pazienti con amenorrea, nell'87% delle pazienti con oligoamenorrea e nel 92% delle donne con irsutismo. Infine, usando un approccio epidemiologico, Hull (6) ha calcolato una possibile incidenza della PCOS nel 90% delle pazienti oligoamenorreiche infertili e nel 37% delle pazienti amenorreiche infertili.

## PATOFISIOLOGIA

**N**onostante la grande quantità di studi epidemiologici, clinici, biochimici e sperimentali presenti in letteratura, l'eziologia e la patofisiologia della PCOS non sono ancora del tutto chiare. Classicamente, la sindrome sembra avere inizio con un incremento dei livelli di androgeni circolanti dovuto ad un'aumentata funzione surrenalica pre- o peripuberale. La conversione di androgeni in estrogeni da parte del tessuto adiposo e/o cerebrale ed il conseguente aumento dei livelli di estrogeni, è responsabile dell'alterazione del pattern di secrezione ipofisaria dell'LH. Questo, a sua volta, stimola la teca ovarica a secernere androgeni (7). Queste modificazioni endocrinologiche si riflettono nei tipici cambiamenti morfologici dell'ovaio. Iperinsulinemia ed insulino resistenza sono riscontri comuni nelle pazienti affette da PCOS (8). E' ben noto come l'iperinsulinemia possa portare ad un'aumentata produ-

zione di androgeni da parte delle ovaie ed all'aumento della conversione di testosterone in 5 -diidrotosterone. Poretsky e Piper (9) hanno supposto che elevati livelli di LH ed iperinsulinemia agiscano in maniera sinergica inducendo iperplasia dello stroma e della teca ovarica, iperandrogenismo ed atresia follicolare. La conseguente predominanza di cellule secernenti androgeni può essere responsabile delle manifestazioni cliniche della PCOS.

A sostegno dell'ipotesi di una trasmissione genetica della sindrome è stata evidenziata un'associazione tra PCOS materna ed ovaie policistiche nelle figlie (10, 11). Inoltre, si ritiene che le ovaie policistiche nell'infanzia possano essere considerate segno di una predisposizione genetica alla PCOS e che fattori ambientali (prevalentemente nutrizionali) possano condizionare la presentazione clinica e biochimica della sindrome nell'adulto (12, 13). Tuttavia, le basi genetiche della PCOS e le modalità ereditarie restano incerte. Diversi geni sembrano coinvolti nella patogenesi della sindrome: geni che codificano per gli enzimi della cascata della steroidogenesi e geni coinvolti nella secrezione, nell'attività e nell'azione dell'insulina (14).

## DIAGNOSI

I criteri diagnostici per la definizione della PCOS sono eterogenei e sono stati sottoposti a revisione nel corso degli ultimi anni. La conferenza, nel 1990, del National Institute of Health (NIH) (15) raccomandava che i criteri diagnostici includes-

- » oligo o anovulazione
- » evidenza biochimica di iperandrogenismo
- » esclusione della presenza di altri disordini endocrini che potessero provocare irregolarità mestruale ed iperandrogenismo
- » Successivamente, la Consensus Conference ASRM/ESHRE (Rotterdam, 2003) (16) ha previsto che, per una diagnosi corretta di PCOS, fosse necessaria, in assenza di altre patologie (ad es. iperplasia congenita surrenale, tumori androgeno secernenti, sindrome di Cushing), la presenza di almeno 2 su 3 dei seguenti criteri:
- » oligo o anovulazione
- » segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo
- » ovaie policistiche (volume ovarico  $\geq 10$  cm<sup>3</sup>;  $\geq 12$  fol-

licoli di dimensioni comprese fra 2 e 9 mm)  
Nel 2006 l'Androgen Excess PCOS Society (17) ha proposto che fossero escluse dalla diagnosi di PCOS le pazienti che non presentassero segni clinici o biochimici di iperandrogenismo. Per parlare di PCOS è necessario quindi la contemporanea presenza di:

- » iperandrogenismo
- » oligo o anovulazione e ovaie policistiche
- » esclusione di altre patologie che possano portare ad un eccesso di androgeni

Le manifestazioni cliniche della PCOS variano enormemente e complicano la diagnosi. I sintomi più frequenti sono: irsutismo (69%), infertilità (74%) e disordini mestruali (79%) (27). La complessità delle interazioni patofisiologiche e l'eterogeneità delle espressioni cliniche sono responsabili della mancanza di specifici test ormonali utili per la diagnosi.

L'avvento dell'analisi ecografica delle ovaie ha fornito il più grande contributo alla diagnosi della PCOS. Questa tecnica non invasiva ha un alto tasso di concordanza con la laparoscopia e l'analisi istologica. In presenza di iperandrogenismo e disordini mestruali, l'ecografia può essere considerata la tecnica "gold standard" per la diagnosi della sindrome.

#### OVAIE POLICISTICHE ED ECOGRAFIA PELVICA

**N**ei primi anni '70 Katochwil (19), tramite l'ecografia, descrisse le modificazioni uterine ed ovariche durante il ciclo mestruale. Adams e coll. (20), nel 1986, definirono i criteri per la diagnosi ecografica di PCO: presenza di ovaie di volume aumentato (>8 cm<sup>3</sup>); e presenza di piccole (2-8 mm), multiple (≥10) cisti periferiche distribuite attorno ad un nucleo di stroma ecodenso. L'ecografia transaddominale, tuttavia, non permette un'adeguata valutazione ovarica in circa il 42% dei casi (21). Le cause sono rappresentate da: obesità, ridotta risoluzione dei trasduttori a bassa frequenza, vescica piena con conseguente alterazione dell'anatomia pelvica (39, 40). L'approccio transvaginale (TV) evita la necessità del riempimento vescicale e permette di limitare i problemi di

attenuazione e gli artefatti associati all'obesità. Inoltre, l'ecografia TV ha il vantaggio di una migliore risoluzione, miglior visualizzazione degli organi pelvici e maggior compliance da parte delle pazienti (22).

Seguendo le indicazioni poste nel corso del congresso di Rotterdam (16), la diagnosi di ovaio policistico (PCO) è risultata basata unicamente sulla valutazione del volume ovarico e del numero dei follicoli. Tale approccio, tuttavia, non tiene conto delle variabili individuali [numero e distribuzione dei follicoli -peripheral cystic pattern (PCP; Figura 1) e general cystic pattern (GCP; Figura 2)-] (23, 24) e dell'evoluitività della sindrome. Né, tantomeno, tiene conto delle caratteristiche stromali (Figura 1 e 2) e vascolari dell'ovaio (Figura 3).

Solitamente le modificazioni ecografiche sono presenti in entrambe le ovaie ed interessano l'intero organo. Tuttavia sono stati descritti alcuni casi di ovaie policistiche unilaterali ed ovaie policistiche parziali (Figura 4) (25, 26).

#### ECOGRAFIA TRI-DIMENSIONALE (3D)

**L**ecografia TV bidimensionale (2D) consente di visualizzare soltanto sezioni bi-dimensionali di strutture tri-dimensionali come l'ovaio. Di contro, l'approccio 3D permette uno studio simultaneo dei tre piani ortogonali e consente l'acquisizione di volumi che includano l'organo d'interesse (Figura 5). Inoltre, la recente introduzione dell'ecografia 3D e l'uso di specifici software (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis -VOCAL- ed Automatic Volume Calculation -Sono AVC-) (Figura 6) ha permesso di rendere oggettivi alcuni parametri diagnostici considerati operatore-dipendente (conta follicolare, volume ed ecogenicità dello stroma ovarico e sua vascolarizzazione).

L'approccio tridimensionale ha permesso l'introduzione di nuovo parametro diagnostico: il rapporto volume stromale/volume ovarico (27). La tecnica risulta estremamente attendibile nel calcolo dello stroma ovarico (Figura 7). Inoltre, l'ecografia 3D permette anche una valutazione indiretta dell'ecogenicità stromale tramite il calcolo dell'intensità media del segnale

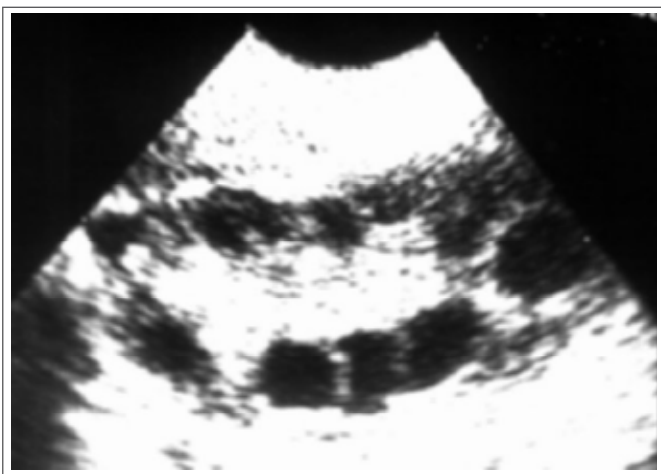


Figura 1: aspetto ecografico "classico" dell'ovaio policistico valutato mediante tecnica bidimensionale (2D) transvaginale (TV): alto numero di piccoli follicoli distribuiti perifericamente (Peripheral Cystic Pattern -PCP-) ad uno stroma altamente ecogenico



Figura 2: ovaio policistico con stroma ecodenso e follicoli sottocorticali ed intraparenchimali (General Cystic Pattern -GCP-). Approccio TV 2D.

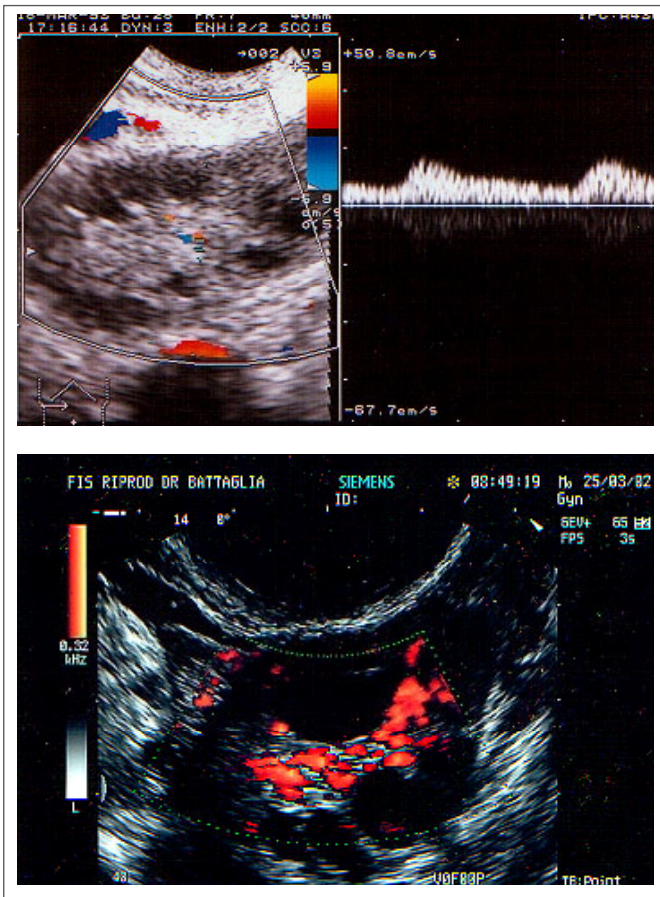


Figura 3: analisi Doppler-flussimetria delle arterie intraovariche. Sinistra: Color Doppler (caratterizzazione di piccole arterie stromali a bassa resistenza). Destra: Power Doppler (intensa vascolarizzazione stromale)

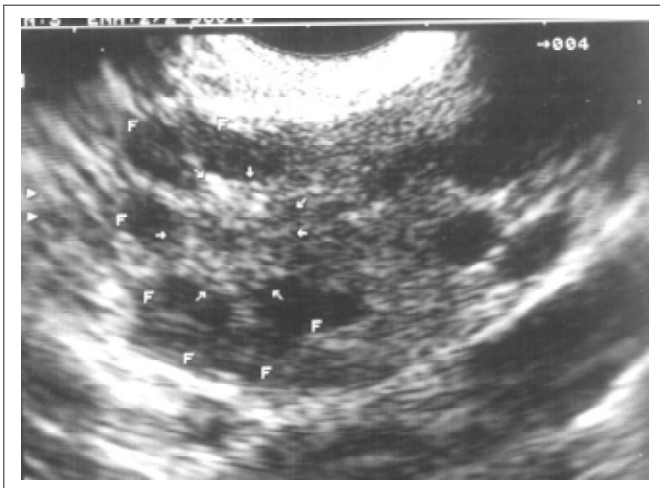


Figura 4: forma parziale di PCOS: le specifiche alterazioni interessano solo una porzione dell'ovaio (freccie bianche). Approccio TV 2D.

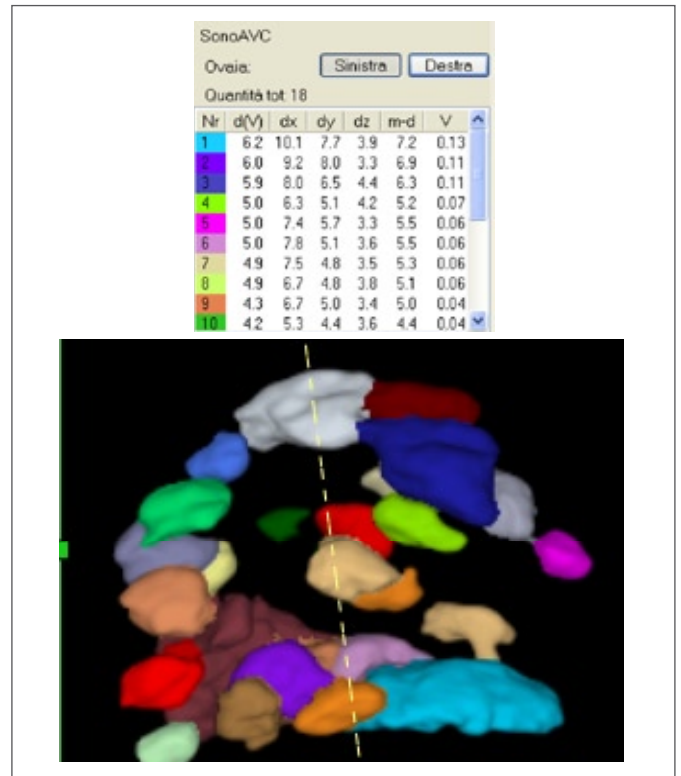


Figura 6: Sono AVC. Con tale tecnica è possibile quantizzare il numero dei follicoli/ovaio, il loro diametro medio ed il loro volume medio (sinistra). Inoltre, è possibile ottenere la ricostruzione tridimensionale a colori del volume follicolare (destra).

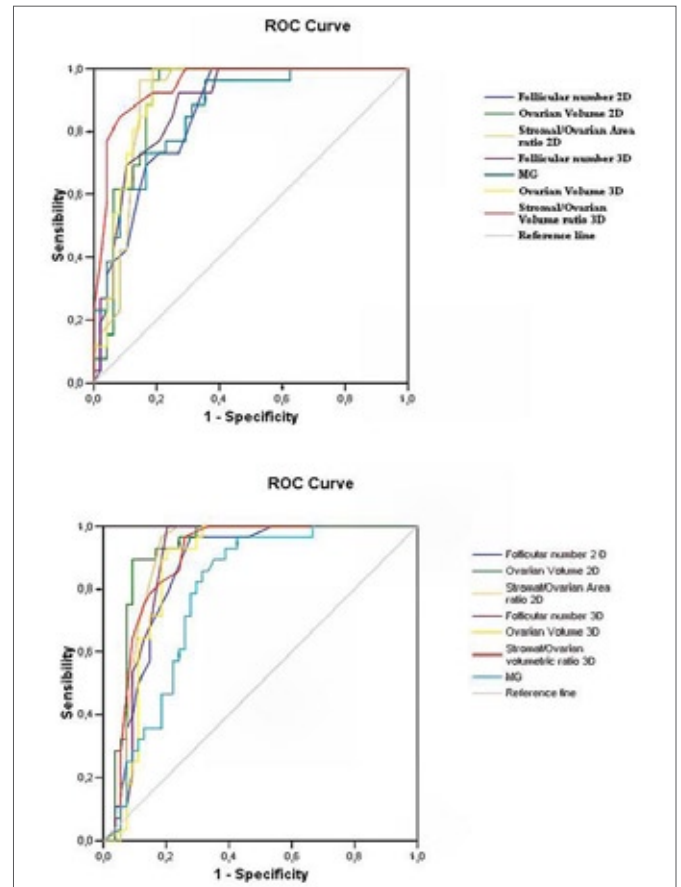


Figura 7: ROC curve delle diverse tecniche diagnostiche ecografiche nella valutazione della PCOS. Il rapporto volume stroma ovarico/volume ovarico presenta il più alto indice di sensibilità.

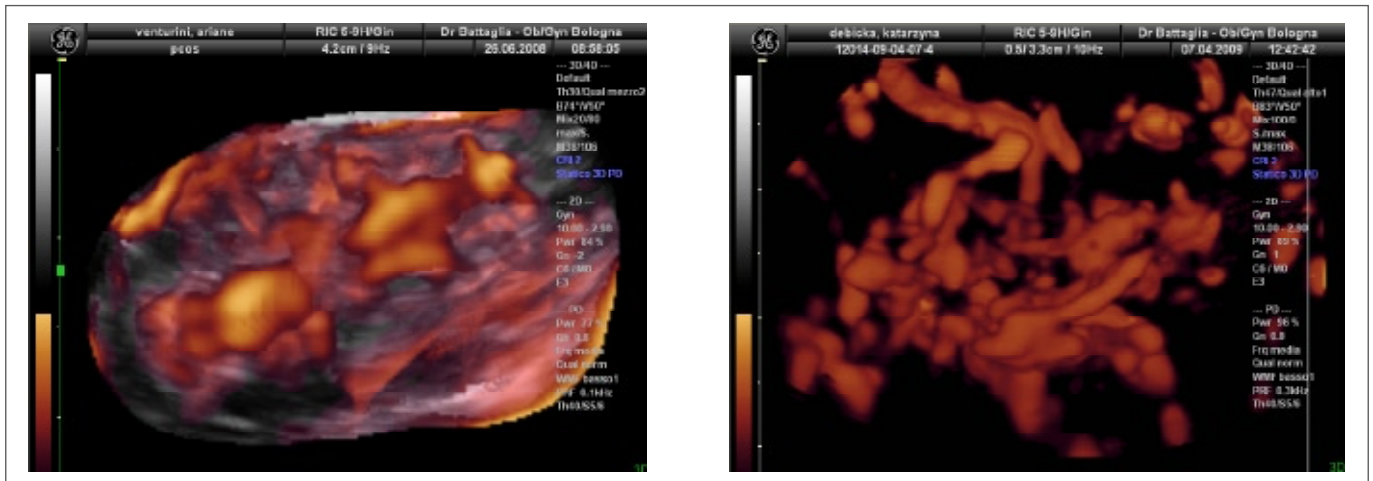


Figura 8: ricostruzione tridimensionale dell'ovaio e della sua vascolarizzazione.  
Sinistra: ricostruzione "glass". Destra: ricostruzione "vascular"

dei voxel grigi (MG value): i valori di MG ottenuti risultano significativamente più alti nelle pazienti con PCOS rispetto ai controlli.

La conferma di un'intensa vascolarizzazione dello stroma ovarico si è avuta anche con l'uso dell'ecografia 3D Power Doppler (Figura 8). A differenza della Doppler-flussimetria 2D Color e Power Doppler, che fornisce informazioni solo su una determinata area dell'ovaio, la Doppler-flussimetria tridimensionale facilita la valutazione oggettiva della vascolarizzazione dell'intero stroma ovarico e rende più facilmente riproducibili i risultati. Tuttavia, bisogna sottolineare che l'ecografia 3D utilizza una

tecnologia relativamente nuova, più costosa dell'ecografia 2D, non disponibile in tutte le strutture e richiedente un periodo relativamente lungo di apprendimento.

### CONCLUSIONI

**N**onostante la complessità delle interazioni patofisiologiche e l'eterogeneità delle espressioni cliniche e anatomiche della PCOS, la valutazione ecografica della morfologia ovarica (ecografia ed analisi Doppler 2D e 3D) consente l'ottenimento di una panoramica sullo stato della patologia e sul grado di avanzamento della malattia.

### {BIBLIOGRAFIA}

1. Stein IF and Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
2. Vara P, Niemineva K. Small cystic degeneration of ovaries as incidental finding in gynecological laparotomies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1951; 31: 94-9.
3. Sommers SC, Wadman PJ. Pathogenesis of polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1956; 29: 181-7.
4. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(9): 3078-82.
5. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986; 293: 335-59.
6. Hull MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 235-45.
7. Insler V and Lunenfeld B. Pathophysiology of polycystic ovarian disease: new insights. *Hum Reprod* 1991; 6: 1025-9.
8. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41(10): 1257-66.
9. Porewtsky L and Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 613-21.
10. Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Iughetti L, Flamigni C, Venturoli S. Polycystic ovaries in childhood: a common finding in daughters of PCOS patients. A pilot study. *Hum Reprod* 2002; 17: 771-76.
11. Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 147(6): 717-25.
12. Battaglia C, Regnani G, Mancini F, et al. Isolated premature pubarche: ultrasonographic and color Doppler analysis - A longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3148-54.
13. Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1997; 349(9057): 986-90.
14. Furui K, Suganuma N, Tsukahara S, et al. Identification of two point mutations in the gene coding luteinizing hormone (LH) beta-subunit, associated with immunologically anomalous LH variants. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(1): 107-13.
15. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*

- 1997; 18: 774-800.
16. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25.
  17. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010 Jun 30;8:41
  18. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and Biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963; 14: 631-53.
  19. Kratochwill A, Urban GU, Friedrich F. Ultrasonic tomography of the ovaries. *Ann Chir gynecol* 1972; 61: 211-4.
  20. Adams J, Franks S, Polson DW, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet* 1985; ii:1375-8.
  21. Hull MGR. Polycystic ovarian disease: clinical aspects and prevalence. *Res Clin Forums* 1989; 11: 21-34.
  22. Goldstein SR. Incorporating endovaginal ultrasonography into the overall gynecologic examination. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 625-32.
  23. Matsunaga I, Hata T, Kitao M. Ultrasonographic identification of polycystic ovary. *Asia-Oceania J Obstet Gynecol* 1985; 11: 227-32.
  24. Takahashi K, Eda Y, Abu-Musa A, Okada S, Yoshino K, Kitao M. Transvaginal ultrasound imaging, histopathology and endocrinopathy in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1994; 9(7): 1231-6.
  25. Battaglia C, Regnani G, Petraglia F, Primavera MR, Salvatori M, Volpe A. Polycystic ovary syndrome: it is always bilateral? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 183-187.
  26. Battaglia C, Genazzani AD, Salvatori M, Giulini S, Artini PG, Genazzani AR, Volpe A. Doppler, ultrasonographic and endocrinological environment with regard to the number of small subcapsular follicles in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 123-9.
  27. Battaglia C, Battaglia B, Morotti E, Paradisi R, Zanetti I, Meriggiola MC, Venturoli S. 2- and 3-D ultrasonographic and Color Doppler techniques in the diagnosis of PCOS. The stromal/ovarian volume ratio as a new diagnostic criterion. *J Ultrasound Med.* In press.